

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE****Avis  
17 juillet 2019***Date d'examen par la Commission : 12 juin 2019**L'avis de la commission de la Transparence adopté le 26 juin 2019  
a fait l'objet d'une audition le 17 juillet 2019.****cabozantinib*****CABOMETYX 60 mg, comprimé pelliculé**

B/30 (CIP : 34009 300 735 4 4)

**CABOMETYX 40 mg, comprimé pelliculé**

B/30 (CIP : 34009 300 735 3 7)

**CABOMETYX 20 mg, comprimé pelliculé**

B/30 (CIP : 34009 300 735 2 0)

Laboratoire IPSEN PHARMA

Code ATC	<b>L01XE26 (inhibiteur de tyrosine kinase)</b>
Motif de l'examen	<b>Extension d'indication</b>
Listes concernées	<b>Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)</b>
Indication concernée	<b>« CABOMETYX est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome hépatocellulaire (CHC) qui ont été traités antérieurement par sorafénib »</b>

***Avis favorable à la prise en charge dans un périmètre restreint***

SMR	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Important chez les patients avec un bon état général (ECOG 0-1) et une fonction hépatique préservée (Child-Pugh A).</li> <li>- Insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans toutes autres situations cliniques, en l'absence de données cliniques.</li> </ul>
ASMR	<p><u>Chez les patients avec un bon état général (ECOG 0-1) et une fonction hépatique préservée (Child-Pugh A), traités antérieurement par sorafénib</u>  Prenant en compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- la démonstration de la supériorité de cabozantinib en association aux soins de support, par rapport au placebo en association aux soins de support, dans une population très sélectionnée (CHILD A, ECOG 0 ou 1) et non représentative de la population traitée à ce stade de la maladie,</li> <li>- avec un gain modeste en termes de survie globale (+2,2 mois), sans donnée robuste sur la qualité de vie (critère exploratoire, non évalué à l'aide d'un questionnaire spécifique du carcinome hépatocellulaire),</li> <li>- au prix d'une tolérance très dégradée, notamment en termes d'événements indésirables de grades 3 ou 4 (68% vs 36%),</li> </ul> <p>la Commission considère que CABOMETYX apporte, au même titre que STIVARGA, une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge des patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire (CHC) traités antérieurement par sorafénib, avec un bon état général et une fonction hépatique préservée.</p> <p><u>Dans les autres situations cliniques de l'AMM</u>  Sans objet</p>
ISP	CABOMETYX n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>CABOMETYX est un traitement de 2ème ligne thérapeutique chez les patients adultes atteints d'un carcinome hépatocellulaire traités antérieurement par sorafénib, en bon état général (ECOG 0-1) et avec une fonction hépatique non altérée (Child-Pugh A). La Commission souligne qu'aucune donnée spécifique n'est disponible avec CABOMETYX chez les patients ayant mal toléré leur traitement antérieur par sorafénib.</p> <p>L'utilisation de CABOMETYX doit se faire en association aux soins de supports. A ce stade de la maladie, la Commission souligne la nécessité d'une validation de la prescription de CABOMETYX lors d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) spécialisée dans le carcinome hépatocellulaire. En raison du profil de tolérance marqué de cette spécialité, une surveillance étroite des patients traités par cabozantinib est également recommandée.</p>
Recommandations	<p>A ce stade de la maladie, la Commission souligne la nécessité d'une validation de la prescription de CABOMETYX lors d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) spécialisée dans le carcinome hépatocellulaire. En raison du profil de tolérance marqué de cette spécialité, une surveillance étroite des patients traités par cabozantinib est également recommandée.</p>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 09/09/2016 Date de l'extension d'indication : 12/11/2018
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement Médicament soumis à prescription hospitalière Prescription réservée aux spécialistes et services cancérologie et oncologie médicale
Classification ATC	L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L01 Antinéoplasiques L01X Autres antinéoplasiques L01XE Inhibiteur de protéine tyrosine kinase L01XE26 Cabozantinib

## 02 CONTEXTE

Examen de la demande d'inscription des spécialités CABOMETRYX (cabozantinib), comprimés pelliculés, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'extension d'indication : « en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome hépatocellulaire (CHC) qui ont été traités antérieurement par sorafénib ».

Le cabozantinib est un inhibiteur de tyrosine kinase avec une activité dirigée contre une série de récepteurs notamment les MET (récepteurs du facteur de croissance hépatocytaire de nature protéique), les RET (récepteurs réarrangés au cours d'une transfection), les AXL et des récepteurs VEGF (facteur de croissance vasculaire endothéliale).

CABOMETRYX (cabozantinib) a déjà l'AMM dans d'autres indications dans lesquelles il a déjà été évalué par la Commission.

En effet, CABOMETRYX est également indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome rénal avancé après une thérapie ciblée des récepteurs du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF). Dans son avis du 11 janvier 2017, la Commission a considéré que le SMR de CABOMETRYX dans cette première indication était important uniquement dans le traitement du cancer du rein à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires et qu'il apportait une ASMR III par rapport à l'évérolimus et au même titre que la spécialité OPDIVO (nivolumab – cf. avis du 5 octobre 2016).

CABOMETRYX a également obtenu une extension d'indication dans le traitement du carcinome rénal avancé chez les patients adultes à risque intermédiaire ou élevé et non traités antérieurement. Dans son avis du 27 février 2019, la Commission a considéré que le SMR de CABOMETRYX dans cette indication était insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale compte tenu des fortes incertitudes sur la démonstration d'efficacité au regard des nombreuses faiblesses méthodologiques identifiées dans l'étude pivot (phase II réalisée en ouvert, risque d'erreur consenti unilatéral de 12%, près de 5 fois supérieur au seuil communément accepté avec une analyse principale réalisée par l'investigateur en utilisant des règles de censures non conformes aux recommandations).

Par ailleurs, le cabozantinib a également l'AMM sous le nom de spécialité COMETRIQ pour le traitement du cancer médullaire de la thyroïde, localement avancé ou métastatique, progressif et non résécable de l'adulte. Cette indication a déjà été évaluée par la Commission (cf. avis du 03/12/2014) mais n'est pas commercialisé à ce jour en France. Il est rappelé que les comprimés

de CABOMETYX et les gélules de COMETRIQ ne sont pas bioéquivalents et ne sont donc pas interchangeables.

## 03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

---

### « Carcinome à cellules rénales (CCR)

CABOMETYX est indiqué dans le traitement du carcinome rénal avancé (CCR):

- Chez les patients adultes à risque intermédiaire ou élevé et non traité antérieurement (voir rubrique 5.1 du RCP) ;
- Chez les patients adultes après une thérapie ciblée des récepteurs du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF).

### Carcinome hépatocellulaire (CHC)

**CABOMETYX est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome hépatocellulaire (CHC) qui ont été traités antérieurement par sorafénib. »**

## 04 POSOLOGIE

---

« Dans le CCR et le CHC, la dose recommandée de CABOMETYX est de 60 mg une fois par jour. Le traitement doit être poursuivi aussi longtemps qu'un bénéfice clinique est observé pour le patient ou jusqu'à la survenue d'une toxicité inacceptable.

La prise en charge des effets indésirables suspectés d'être liés au traitement peut nécessiter une interruption temporaire du traitement par CABOMETYX et/ou une réduction de la dose. Dans cette situation, il est recommandé de réduire la dose à 40 mg par jour, puis à 20 mg par jour. Une interruption du traitement est recommandée en cas de toxicité de grade  $\geq 3$  ou de toxicité de grade 2 intolérable (selon la classification clinique internationale CTCAE). Des réductions de dose sont recommandées en cas d'effets indésirables qui, s'ils persistent, peuvent devenir graves ou intolérables.

En cas d'oubli d'une dose, le patient ne doit pas prendre la dose omise si le délai avant la prise de la dose suivante est inférieur à 12 heures. »

## 05 BESOIN MEDICAL

---

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) est le plus fréquent des cancers du foie (environ 90%)<sup>1</sup> avec une incidence en France estimée à environ 9 600 nouveaux cas par an en 2018<sup>2</sup>. Ce type de cancer du foie se développe le plus souvent sur une cirrhose hépatique (80% à 90% des cas) d'étiologie diverse (hépatite B, hépatite C, alcoolisme chronique, stéatose hépatique, diabète notamment). Dans de rares cas, il survient sur un foie sain.

La prise en charge du CHC dépend du stade de la maladie et de l'état général des patients<sup>3,4,5,6</sup>.

<sup>1</sup> Borie F et al. Primitive liver cancers: epidemiology and geographical study in France. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009; 21: 984-9

<sup>2</sup> Defossez G, Le Guyader-Peyrou S, Uhry Z et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Résultats préliminaires. Rapport. Saint-Maurice (Fra) : Santé publique France, 2019.

<sup>3</sup> Vogel A, Cervantes A, Chau I et al. Hepatocellular Carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2018; 29 (Suppl 4): iv238–55 and e-update on February 2019.

<sup>4</sup> European association for the study of the liver. EASL clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2018; 69: 182-236

Lorsque le CHC est diagnostiqué à un stade précoce (BCLC<sup>7</sup> A), les patients sont généralement éligibles à un traitement curatif par chirurgie, transplantation ou ablation par radiofréquence. A des stades plus avancés, des traitements systémiques peuvent être proposés avec comme objectif d'augmenter la survie et la qualité de vie des patients. Ainsi, la chimioembolisation intra-artérielle (TACE) est recommandée pour les patients au stade multinodulaire (BCLC B). En cas d'inéligibilité à la TACE, ou en présence d'un envahissement vasculaire et/ou d'atteinte extra hépatique (BCLC C) un traitement par sorafénib est préconisé chez les patients avec un état général préservé (ECOG ≤2) et une fonction hépatique correcte (Child-Pugh A). A noter que le lenvatinib a obtenu récemment une AMM dans le traitement du CHC avancé ou non résécable chez les patients naïfs de traitement systémique, sur la base d'une étude de non-infériorité versus sorafénib (indication non encore évaluée par la commission).

En deuxième ligne de traitement, chez les patients de stade BCLC B ou C prétraités par sorafénib, le traitement par régorafénib (STIVARGA) a démontré sa supériorité par rapport au placebo en association aux soins de support, en termes de survie globale (+2,8 mois) chez des patients en bon état général (ECOG 0-1), avec une fonction hépatique préservée et ayant bien toléré le traitement antérieur par sorafénib. La commission de la Transparence a considéré que le SMR de STIVARGA était important dans cette population très sélectionnée et non représentative de la population traitée à ce stade de la maladie, et insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations cliniques, en l'absence de donnée clinique (cf. avis de la commission du 22/11/2017 pour STIVARGA).

Chez les patients prétraités par sorafénib et ne pouvant pas recevoir régorafénib, ainsi que chez les patients avec une maladie très avancée (BCLC D), seuls les soins de supports à visée palliative ou l'inclusion dans un essai clinique sont préconisés.

A noter que plusieurs médicaments ont récemment obtenu une AMM aux Etats-Unis chez les patients prétraités par sorafénib : nivolumab, pembrolizumab et ramucirumab (pour ce dernier uniquement chez les patients avec taux d'alpha foeto-protéine élevé). Ils ne disposent pas d'une AMM en Europe à ce jour dans le traitement du CHC.

Le pronostic du cancer primitif du foie reste l'un des plus mauvais de tous les cancers avec un taux de survie à 5 ans inférieur à 15%<sup>8</sup>. Ainsi, il subsiste donc un besoin médical important pour de nouveaux traitements augmentant la survie globale et la qualité de vie de ces patients.

Chez les patients ayant un CHC prétraités par sorafénib, le besoin médical est actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles (régorafénib - STIVARGA), chez les patients en bon état général (ECOG 0-1), ayant une fonction hépatique préservée (Child-Pugh A) et ayant bien toléré leur traitement antérieur par sorafénib (périmètre du remboursement de STIVARGA). Néanmoins il persiste un besoin médical de disposer de traitements améliorant la survie des patients et leur qualité de vie et qui soient bien tolérés.

Le besoin médical est non couvert chez les patients ayant une maladie très avancée (BCLC D), un état général dégradé, une fonction hépatique altérée ou n'ayant pas bien toléré le traitement antérieur par sorafénib.

---

<sup>5</sup> NCCN clinical practice guideline for oncology. Hepatobiliary cancers. March 2019. Version 2.2019

<sup>6</sup> Thesaurus National de cancérologie digestive. Carcinome hépatocellulaire (cancer primitif du foie). 17/12/2017 - <https://www.snfge.org/content/7-carcinome-hepatocellulaire-cancer-primitif-du-foie>

<sup>7</sup> Algorithme thérapeutique« Barcelona clinic liver cancer (BCLC) » prenant en compte : le score de performance du patient, la taille de la tumeur, le score Child-Pugh, le nombre de lésion tumorale, la dissémination vasculaire et la présence de métastase extra-hépatique.

<sup>8</sup> Njei B, Rotman Y, Ditah I et al. Emerging Trends in Hepatocellular Carcinoma Incidence and Mortality. *Hepatology* 2015; 61: 191-9

## 06 COMPARETEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

### 06.1 Médicaments

Les comparateurs cliniquement pertinents du cabozantinib sont les traitements pouvant être utilisés chez les patients adultes atteints d'un carcinome hépatocellulaire (CHC) et traités antérieurement par sorafénib.

Un seul médicament a l'AMM chez les patients prétraités par sorafénib (en 2<sup>ème</sup> ligne): régorafénib (STIVARGA). Il dispose d'un SMR suffisant uniquement chez les patients en bon état général (ECOG 0-1), ayant une fonction hépatique préservée (Child-Pugh A) et ayant bien toléré leur traitement antérieur par sorafénib (cf. avis de la commission du 22/11/2017 pour STIVARGA).

Les deux études pivots pour l'AMM de STIVARGA et de CABOMETYX dans le CHC ont débutées au même moment (respectivement en mai et septembre 2013) et aucune donnée de comparaison directe entre les deux médicaments n'est disponible.

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
STIVARGA (régorafénib) Bayer Healthcare SAS	Oui	En monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome hépatocellulaire (CHC) qui ont été traités antérieurement par sorafénib.	22/11/2017	- <u>Important</u> chez les patients avec un bon état général (ECOG 0-1), une fonction hépatique préservée (Child-Pugh A) et ayant bien toléré leur traitement antérieur par sorafénib, - <u>Insuffisant</u> pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans toutes autres situations cliniques, en l'absence de données cliniques.	ASMR IV dans la prise en charge des patients avec un bon état général (ECOG 0-1), une fonction hépatique préservée (Child-Pugh A) et ayant bien toléré leur traitement antérieur par sorafénib.  Dans toutes autres situations cliniques : sans objet.	Oui

\*classe pharmaco-thérapeutique

Chez les patients prétraités par sorafénib, dans les autres situations cliniques (état général dégradé, fonction hépatique altérée ou patient n'ayant pas bien toléré le traitement antérieur par sorafénib), il n'y a pas de comparateur médicamenteux cliniquement pertinent.

## 06.2 Comparateurs non médicamenteux

Chez les patients prétraités par sorafénib, les soins de support sont des comparateurs cliniquement pertinents de CABOMETYX :

- en association au régorafénib (STIVARGA), cf. ci-dessus ;
- utilisés seuls chez les patients ne pouvant recevoir régorafénib (patients ayant un état général dégradé, une fonction hépatique altérée ou n'ayant pas bien toléré le traitement antérieur par sorafénib).

### ► Conclusion

**Les comparateurs cliniquement pertinents de CABOMETYX dans le traitement du CHC chez les patients prétraités par sorafénib (deuxième ligne et plus) sont :**

- régorafénib (STIVARGA) en association aux soins de support, uniquement chez les patients en bon état général (ECOG 0-1), ayant une fonction hépatique préservée (Child-Pugh A) et ayant bien toléré leur traitement antérieur par sorafénib (néanmoins aucune donnée de comparaison directe n'est disponible avec ce médicament en raison d'un développement concomitant);
- les soins de support utilisés seuls dans les autres situations cliniques (état général dégradé, fonction hépatique altérée ou patient n'ayant pas bien toléré le traitement antérieur par sorafénib).

## 07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	Non (évaluation non débutée)	NA
Allemagne	Oui (11/2018)	Indication de l'AMM
Espagne	En cours (déposée en mai 2019)	NA
Italie	En cours (déposée en janvier 2019)	NA
Suède	Oui (11/2018)	Indication de l'AMM
Pays-Bas	Oui (12/2018)	Indication de l'AMM

Le cabozantinib dispose d'une AMM aux Etats-Unis dans cette indication depuis janvier 2019.

## 08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

A l'appui de sa demande le laboratoire a déposé les résultats d'une étude de phase III, randomisée, en double aveugle, comparant le cabozantinib au placebo, en deuxième ou troisième ligne de traitement incluant un traitement antérieur par sorafénib, en association aux soins de support, réalisée chez 707 patients (étude CELESTIAL<sup>9</sup>). Ces données sont rapportées ci-dessous.

### 08.1 Efficacité

Référence	Etude CELESTIAL <sup>9</sup>
<b>Clinicaltrials.gov</b>	N° d'enregistrement : NCT01908426
<b>Objectif principal de l'étude</b>	Démontrer la supériorité de cabozantinib par rapport au placebo, en association aux soins de support, dans le traitement du carcinome hépato-cellulaire (CHC) chez des patients adultes ayant progressé après une ou deux lignes de traitement systémique antérieur dont le sorafénib (traitement en deuxième ou troisième ligne).
<b>Type de l'étude</b>	<p>Étude de phase III, de supériorité, multicentrique, contrôlée, randomisée, en double-aveugle, en groupes parallèles, comparative versus placebo.</p> <p>Le double-aveugle concernait les patients, les investigateurs, les centres, le laboratoire pharmaceutique ainsi que toute société de recherche sous contrat impliquée dans l'étude.</p> <p>La randomisation était stratifiée selon :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- l'étiologie de la maladie : hépatite B [avec ou sans hépatite C] / hépatite C sans hépatite B associée / autres étiologies,</li> <li>- la zone géographique : Asie / autres zones géographiques,</li> <li>- la présence d'une dissémination extra-hépatique de la maladie et/ou d'un envahissement macrovasculaire (oui/non).</li> </ul>

<sup>9</sup> Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng AL et col. Cabozantinib in Patients with Advanced and Progressing Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med* 2018;379(1):54-63

<b>Date et durée de l'étude</b>	Début du recrutement (1 <sup>er</sup> patient inclus) : 26 septembre 2013. Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 1 <sup>er</sup> juin 2017. Etude conduite dans 119 centres dans 19 pays (dont 7 centres en France ayant inclus 83 patients).
<b>Principaux critères d'inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Patient ≥ 18 ans</li> <li>- Carcinome hépatocellulaire avec confirmation histologique ou cytologique</li> <li>- Maladie non éligible à un traitement curatif (par exemple transplantation, chirurgie, ablation par radiofréquence)</li> <li>- Traitement antérieur par sorafénib</li> <li>- En progression après au moins 1 traitement systémique antérieur pour CHC</li> <li>- Si les patients avaient présenté des événements indésirables (EI) pendant le/les traitement(s) antérieur(s), ces EI devaient être résolus (grade de sévérité ≤1), sauf s'ils étaient cliniquement non significatifs et/ou stables avec un traitement de support</li> <li>- Statut de performance ECOG de 0 ou 1</li> <li>- Constantes hématologiques<sup>a</sup> dans les limites suivantes : <ul style="list-style-type: none"> <li>o Neutrophiles ≥ 1,2 x 10<sup>9</sup>/l</li> <li>o Plaquettes ≥ 60 x 10<sup>9</sup>/l</li> <li>o Hémoglobine ≥ 8 g/dl</li> </ul> </li> <li>- Fonction rénale<sup>a</sup> dans les limites suivantes : <ul style="list-style-type: none"> <li>o Créatinine sérique ≤ 1,5 x limite supérieure de la normale (LSN) ou clairance de la créatinine ≥ 40 ml/min (équation de Cockcroft-Gault), et</li> <li>o Rapport protéines urinaires/ créatinine ≤ 1 mg/mg (≤ 113.1 mg/mmol) ou protéinurie des 24 heures &lt; 1 g</li> </ul> </li> <li>- Stade Child-Pugh A</li> <li>- Bilirubine totale<sup>a</sup> ≤ 2 mg/dL (≤ 34,2 µmol/L)</li> <li>- Albumine sérique<sup>a</sup> ≥ 2,8 g/dL (≥ 28 g/L)</li> <li>- Alanine aminotransférase<sup>a</sup> (ALAT) et aspartate aminotransférase<sup>a</sup> (ASAT) &lt; 5,0 x LSN</li> <li>- Hémoglobine glyquée (HbA1c) ≤ 8% pendant les 28 jours précédant la randomisation ou glycémie à jeun ≤ 160 mg/dL</li> <li>- En cas d'infection active par le virus de l'hépatite B, traitement antiviral appliqué selon les recommandations locales.</li> </ul> <p><i>a dans les 7 jours précédant la randomisation</i></p>
<b>Principaux critères de non inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Carcinome hépatocellulaire fibrolamellaire ou tumeur mixte (carcinome hépatocellulaire et cholangiocarcinome)</li> <li>- Traitement par plus de 2 traitements systémiques du CHC avancé (les traitements adjuvants ou locaux étaient autorisés)</li> <li>- Traitement par agent antitumoral (y compris dans le cadre d'un essai clinique) pendant les deux semaines précédant la randomisation</li> <li>- Radiothérapie pendant les 4 semaines précédant la randomisation (2 semaines pour les métastases osseuses) ou par radiopharmaceutique pendant les 6 semaines précédant la randomisation (par exemple I-131 or Y-90)</li> <li>- Traitement antérieur par cabozantinib</li> <li>- Métastases cérébrales connues ou maladie épidurale crânienne, sauf si correctement traité par radiothérapie et/ou chirurgie et stables depuis au moins 3 mois avant la randomisation ; les patients ne devaient pas être traités par corticoïdes au moment de la randomisation</li> <li>- Traitement anticoagulant à dose thérapeutique ; l'aspirine à faible dose en prévention cardiovasculaire, une dose faible de warfarine (≤ 1 mg/jour) ou une dose faible d'héparine de bas poids moléculaire étaient autorisées</li> <li>- Autre maladie significative non contrôlée</li> <li>- Varices œsophagiennes non traitées ou incomplètement traitées avec saignement ou à haut risque de saignement</li> <li>- Ascite modérée ou sévère</li> <li>- Intervalle QT corrigé &gt; 500 ms (formule de Fridericia) pendant les 7 jours précédant la randomisation.</li> </ul>
<b>Principaux critères d'exclusion post-randomisation.</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- absence de bénéfice clinique selon le jugement de l'investigateur</li> <li>- survenue d'une toxicité inacceptable</li> <li>- mise en œuvre d'un nouveau traitement systémique anti-tumoral</li> <li>- mise en œuvre d'un traitement local anti-tumoral ciblé sur le foie (par exemple</li> </ul>

	<p>chimio-embolisation, radiothérapie ou chirurgie)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- nécessité d'interrompre le traitement de l'étude pendant plus de 6 semaines en raison d'événements indésirables</li> </ul>
<b>Schéma de l'étude</b>	<p><b>Advanced HCC (N=773)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pathologic diagnosis of HCC not amenable to curative treatment</li> <li>• Child-Pugh score A</li> <li>• Received up to two prior systemic regimens for advanced HCC including sorafenib</li> <li>• Progressed following at least one prior systemic treatment for HCC</li> <li>• ECOG performance status 0 or 1</li> <li>• No uncontrolled hypertension, defined as sustained BP &gt; 150 mm Hg systolic or &gt; 100 mm Hg diastolic despite optimal antihypertensive treatment</li> </ul> <p><b>Geography</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Trial ran across in 93 different sites spread over North America, Europe, Asia, Australia, and New Zealand</li> </ul> <p><b>Study Endpoints</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Primary:</b> OS</li> <li>• <b>Secondary:</b> PFS, ORR</li> <li>• <b>Other:</b> safety/tolerability, PK, biomarkers, HRQoL</li> </ul> <p><b>Randomization:</b> 2:1 (470 to Cabometyx, 273 to Placebo)</p> <p><b>Treatment:</b> Cabometyx 60 mg daily vs Placebo Daily</p> <p><b>Assessment:</b> Tumor assessment every 8 weeks (RECIST 1.1). Treatment until loss of clinical benefit or intolerable toxicity. No crossover allowed.</p>
<b>Traitements étudiés</b>	<p>Les patients ont été randomisées (ratio d'allocation 2 :1, justifié par le laboratoire comme permettant à plus de patients de recevoir un traitement actif) pour recevoir :</p> <p><u>Groupe cabozantinib :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- cabozantinib à la dose de 60 mg, une fois par jour, comprimés par voie orale</li> </ul> <p><u>Groupe placebo :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- placebo, une fois par jour, comprimés par voie orale</li> </ul> <p>Des réductions de doses (par palier de 20 mg, avec au maximum 2 réductions au cours de l'étude) et des interruptions temporaires de traitement étaient autorisées en cas de survenue d'événements indésirables.</p> <p>Le traitement était poursuivi aussi longtemps qu'un bénéfice clinique était observé (y compris après progression radiologique) selon le jugement de l'investigateur, ou jusqu'à la survenue d'une toxicité inacceptable ou la nécessité de mise en œuvre d'un nouveau traitement systémique/local de la maladie.</p> <p>Le passage d'un groupe de traitement à l'autre n'était pas autorisé.</p> <p><u>Traitement concomitants :</u> tout au long de l'étude, les traitements étaient associés aux meilleurs soins de support.</p>
<b>Critère de jugement principal</b>	<p><b>Survie globale (SG)</b> définie par comme le délai entre la randomisation et le décès, quelle qu'en soit la cause. L'analyse est en ITT.</p>
<b>Critères de jugement secondaires</b>	<p><u>Critères de jugement hiérarchisés :</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Survie sans progression (SSP) évaluée par l'investigateur et définie par le délai entre la randomisation et la progression (selon les critères RECIST 1.1) ou le décès quelle qu'en soit la cause.</li> <li>2. Taux de réponse objective (TRO) évalué par l'investigateur et défini comme le pourcentage de patients ayant présenté une réponse complète ou partielle (selon les critères RECIST 1.1.), confirmée par une deuxième évaluation, au moins 28 jours après la 1<sup>ère</sup> observation de la réponse.</li> </ol> <p><u>Autre critère de jugement secondaire exploratoire:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Qualité de vie évaluée sur l'échelle EQ-5D-5L<sup>10</sup></li> </ul>
<b>Taille de l'échantillon</b>	<p>Le protocole prévoyait l'inclusion de 760 patients pour permettre de démontrer une réduction de 24% de la mortalité (HR = 0,76) avec cabozantinib par rapport au placebo, avec une puissance de 90% et un risque <math>\alpha</math> égal à 0,05 (test bilatéral). Ce</p>

<sup>10</sup> Le score EQ-5D est un score générique de qualité de vie. Pour être considérée comme cliniquement pertinente, une différence d'au moins 0,1 point doit être observée sur le score EQ-5D index et d'au moins 7 points sur le score EQ-5D EVA (échelle visuelle analogique).

	<p>HR correspond à une médiane de SG de 8,2 mois dans le groupe placebo (basé sur les résultats de l'étude BRISK réalisée avec le brivanib<sup>11</sup>) et de 10,8 mois dans le groupe cabozantinib (+32%).</p>
<p><b>Méthode d'analyse des résultats</b></p>	<p><u>Analyse des critères de jugement/analyses intermédiaires et finales</u></p> <p>Selon le plan d'analyse statistique, deux analyses intermédiaires étaient prévues après la survenue de 311 et 466 décès et une analyse finale après la survenue de 621 décès.</p> <p>L'ajustement du risque alpha pour tenir compte des analyses intermédiaires était obtenu par la méthode de Lan Demets/O'Brien-Fleming. Les valeurs de p attendues pour rejeter l'hypothèse nulle étaient de 0,0031 (hazard ratio <math>\leq</math> 0,70), 0,0183 (hazard ratio <math>\leq</math> 0,80) et 0,044 (hazard ratio <math>\leq</math> 0,84) après l'observation de respectivement 50%, 75% et 100% des événements attendus, soit respectivement 311, 466 et 621 décès.</p> <p>En cas de démonstration d'une différence significative sur le critère de jugement principal lors d'une analyse intermédiaire, celle-ci devenait l'analyse finale.</p> <p>Les critères de jugement secondaires de survie sans progression et taux de réponse objective devaient être analysés selon une procédure séquentielle hiérarchisée. Une procédure de type Bonferroni modifiée prévoyait en sus la répartition du risque alpha entre les deux critères de jugement secondaires hiérarchisés (risque alpha bilatéral de 0,04 pour la survie sans progression et de 0,01 pour le taux de réponse objective).</p> <p>Les hypothèses pour le critère de jugement principal ont été testées à l'aide d'un test du log-rank stratifié selon les critères de stratification à la randomisation (cf. plus haut).</p> <p>Les hazard ratios et les intervalles de confiance à 95% ont été estimés à partir d'un modèle de régression de Cox stratifié selon les critères de stratification à la randomisation.</p> <p>La survie sans progression a été analysée avec les mêmes tests statistiques que ceux employés pour la survie globale. Le taux de réponse objective a été analysé par un test exact de Fisher.</p> <p>Un total de 20 analyses en sous-groupes a été prévu au protocole. Elles sont exploratoires et les résultats seront présentés à visée descriptive en annexe.</p> <p><u>Population d'analyse</u> L'analyse principale était prévue sur la population en ITT.</p> <p><u>Principaux amendements au protocole</u> Aucun amendement majeur au protocole n'a été relevé.</p>

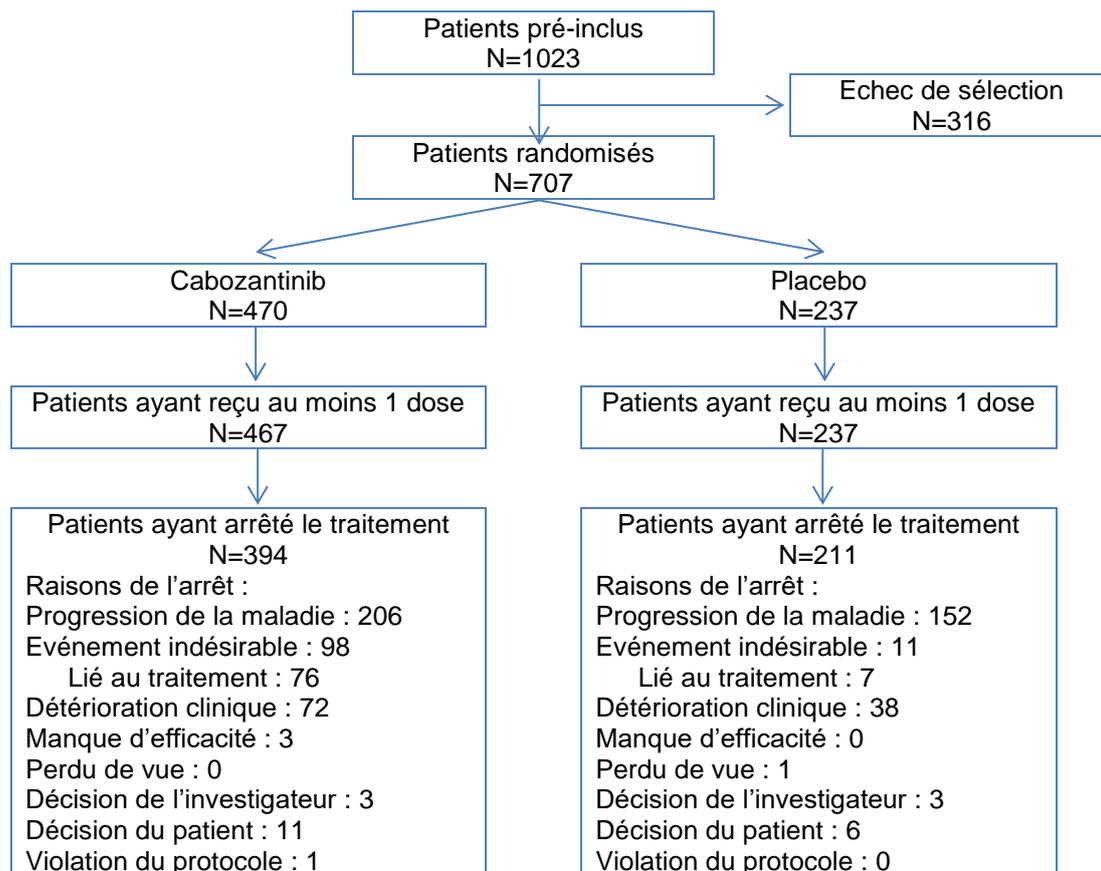
## **Résultats :**

### **► Effectifs**

Au 1<sup>er</sup> juin 2017 (gel de la base pour la deuxième analyse intermédiaire devenue l'analyse finale), 707 patients ont été randomisés dans l'étude dont 470 patients dans le groupe cabozantinib et 237 patients dans le groupe placebo.

<sup>11</sup> Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma who were intolerant to sorafenib or for whom sorafenib failed: results from the randomized phase III BRISK-PS study. *J Clin Oncol* 2013; 31: 3509-16

**Tableau 1 : Diagramme du flux des patients dans l'étude CELESTIAL**



Au 1<sup>er</sup> juin 2017, 605 patients ayant reçu au moins une dose du traitement avaient arrêté le traitement, avec un taux d'arrêt de traitement similaire dans les 2 groupes (84% sous cabozantinib, 89% sous placebo). A cette date, 322/470 patients (69%) dans le groupe cabozantinib et 171/237 (72%) dans le groupe placebo étaient sortis de l'étude, majoritairement en raison du décès.

Parmi les déviations majeures au protocole, il est relevé : deux patients dans le groupe cabozantinib qui ont reçus plus de deux traitements systémiques du CHC avant la randomisation.

### ▀ Principales caractéristiques des patients à l'inclusion dans l'étude CELESTIAL

Les caractéristiques de ces patients sont détaillées dans le tableau 2 ci-dessous.

Les patients inclus étaient majoritairement des hommes (81 à 85% des patients selon les groupes), âgés en médiane de 64 ans, en bon état général (ECOG 0 dans 52 à 55% des cas) avec un stade Child-Pugh A (conformément aux critères d'inclusion/non inclusion). Environ un quart des patients a été inclus en Asie et la moitié en Europe. Les étiologies du CHC les plus fréquentes dans l'étude étaient : hépatite B (36% dans les deux groupes), cirrhose alcoolique (24% dans le groupe cabozantinib et 16% dans le groupe placebo), et hépatite C (22 dans les deux groupes%). A l'inclusion, le CHC était au stade IV dans près de 80% des cas, sans envahissement macrovasculaire dans près de 70% des cas.

Le stade BCLC n'a pas été collecté prospectivement dans l'étude mais déterminé de façon rétrospective en s'appuyant sur la présence ou non d'un envahissement macro-vasculaire : les patients au stade BCLC B représenteraient environ 10% des patients de l'étude et ceux au stade BCLC C environ 90% d'après l'EPAR<sup>12</sup>.

<sup>12</sup> <https://www.ema.europa.eu/>

**Tableau 2. Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans l'étude CELESTIAL**

	<b>Groupe cabozantinib (N = 470)</b>	<b>Groupe placebo (N = 237)</b>
<b>Age, ans</b>		
Médiane (min-max)	64,0 (22-86)	64,0 (24-86)
<b>Sexe, n(%)</b>		
Homme	379 (80,6)	202 (85,2)
Femme	91 (19,4)	35 (14,8)
<b>Région géographique</b>		
Australie/Nouvelle Zélande	15 (3,2)	11 (4,6)
Asie	116 (24,7)	59 (24,9)
Europe	231 (49,1)	108 (45,6)
Amérique du Nord	108 (23,0)	59 (24,9)
<b>Score ECOG</b>		
0	245 (52,1)	131 (55,3)
1	224 (47,7)	106 (44,7)
2**	1 (0,2)	0 (0)
<b>Etiologie du CHC</b>		
Hépatite B (sans hépatite C)	168 (35,7)	85 (35,9)
Hépatite C (sans hépatite B)	105 (22,3)	51 (21,5)
Hépatite B et C	8 (1,7)	4 (1,7)
Alcoolisme	112 (23,8)	39 (16,5)
Stéatohépatite non alcoolique	43 (9,1)	23 (9,7)
Autre	99 (21,1)	63 (26,6)
<b>Stade Child-Pugh, n(%)</b>		
A	462 (98,3)	235 (99,2)
B	7 (1,5)	2 (0,8)
Non renseigné	1 (0,2)	0 (0)
<b>Délai entre le diagnostic et la randomisation dans l'étude (ans)</b>		
Médiane (min-max)	1,41 (0,02-21,92)	1,33 (0,03-17,40)
<b>Encéphalopathie hépatique, n(%)</b>		
Absente	467 (99,4)	236 (99,6)
Grade 1 ou 2	3 (0,6)	1 (0,4)
Grade 3 ou 4	0 (0)	0 (0)
<b>Ascite, n(%)</b>		
Absente	441 (93,8)	222 (93,7)
Légère	29 (6,2)	15 (6,3)
<b>Caractéristiques du CHC, n(%)</b>		
Envahissement de la veine porte	100 (21,3)	66 (27,8)
Envahissement du canal biliaire	10 (2,1)	14 (5,9)
Envahissement macro-vasculaire	129 (27,4)	81 (34,2)
Maladie extra-hépatique (métastatique)	369 (78,5)	182 (76,8)
<b>Alpha-foetoprotéine (ng/ml), n(%)</b>		
< 400	278 (59,1)	136 (57,4)
≥ 400	192 (40,9)	101 (42,6)

\* ce patient présentait un ECOG = 1 au moment de la pré-inclusion

## ► Traitement antérieurs

Tous les patients avaient reçu au moins 1 ligne de traitement systémique. Environ 70% des patients avait reçu 1 seule ligne de traitement systémique et 30% deux lignes de traitement systémique. Tous les patients avaient reçu un traitement antérieur par sorafénib, en majorité en 1<sup>ère</sup> ligne (97% des patients).

**Tableau 3. Traitements antérieurs reçus par les patients dans l'étude CELESTIAL**

	<b>Groupe cabozantinib (N = 470)</b>	<b>Groupe placebo (N = 237)</b>
<b>Traitements antérieurs du CHC, n(%)</b>		
Traitement systémique	470 (100)	237 (100)
Traitement local ciblant le foie	209 (44,5)	113 (47,7)
Traitement local, autres sites	2 (0,42)	0
<b>Nombre de traitements systémiques du CHC reçus à un stade avancé, n(%)</b>		
0	3 (0,6)	0 (0)
1	335 (71,3)	174 (73,4)
2	130 (27,6)	62 (26,2)
≥ 3	2 (0,4)	1 (0,4)
<b>Patients ayant progressé pendant le dernier traitement systémique, n(%)</b>		
	459 (97,7)	231 (97,5)
<b>Patients ayant progressé pendant le traitement par sorafénib, n(%)</b>		
	452 (96,2)	232 (97,9)
<b>Délai médian entre la progression pendant le dernier traitement et la randomisation, mois (min-max)</b>		
	1,61 (0,0-100,8)	1,68 (0,2-69,4)
<b>Patients ayant été traités par sorafénib, n(%)</b>		
Quelle que soit la ligne de traitement	470 (100)	237 (100)
A un stade avancé	467 (99)	236 (100)
1 <sup>ère</sup> ligne	454 (97)	228 (96)
2 <sup>ème</sup> ligne	25 (5)	18 (8)
En situation adjuvante	5 (1)	2 (0,8)
Durée médiane du traitement antérieur par sorafénib (mois)	5,32	4,80
<b>Autres traitements systémiques antérieurs, n(%)</b>		
Anticorps anti-PD-1/anti-PD-L1	14 (3,0)	3 (1,3)
Anticorps anti-CTLA-4	3 (0,6)	0 (0)
Ramucirumab	8 (1,7)	1 (0,4)
ITK autres que le sorafénib	19 (4,0)	12 (5,1)
Chimiothérapie cytotoxique	41 (8,7)	30 (12,7)
<b>Patients traités par chimio-embolisation, n(%)</b>		
	203 (43,2)	111 (46,8)

Les classes pharmaco-thérapeutiques des soins de supports sont listées dans le tableau 4 ci-après.

La proportion de patients ayant reçu des traitements concomitants pendant l'étude a été similaire dans les deux groupes (99%). Les patients du groupe cabozantinib ont néanmoins reçu plus de médicaments du système digestif notamment des anti-diarrhéiques, des médicaments de la constipation et des inhibiteurs de la pompe à protons que ceux du groupe placebo.

**Tableau 4 : soins de support dans l'étude CELESTIAL**

	Groupe cabozantinib (N = 470)	Groupe placebo (N = 237)
Nombre de patients ayant reçu au moins 1 traitement concomitant	462 (98,3)	234 (98,7)
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion	96 (20,4)	33 (13,9)
Paracétamol	152 (32,3)	69 (29,1)
Anti-diarrhéiques (dont loperamide)	162 (34,5)	29 (12,2)
Dihydropyridines (dont amlodipine)	155 (33,0)	62 (26,2)
Glucocorticoïdes	120 (25,5)	60 (25,3)
Opioides (dérivés naturels dont morphine)	190 (40,4)	106 (44,7)
Inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques de la reverse transcriptase	140 (29,8)	76 (32,1)
Autres opioides	95 (20,2)	52 (21,9)
Médicaments de la constipation	111 (23,6)	41 (17,3)
Inhibiteurs de la pompe à protons	234 (49,8)	106 (44,7)
Sulfamides (diurétiques dont le furosémide)	116 (24,7)	56 (23,6)
Traitements à base de plantes non spécifiés et traitements d'usage traditionnel	103 (21,9)	36 (15,2)

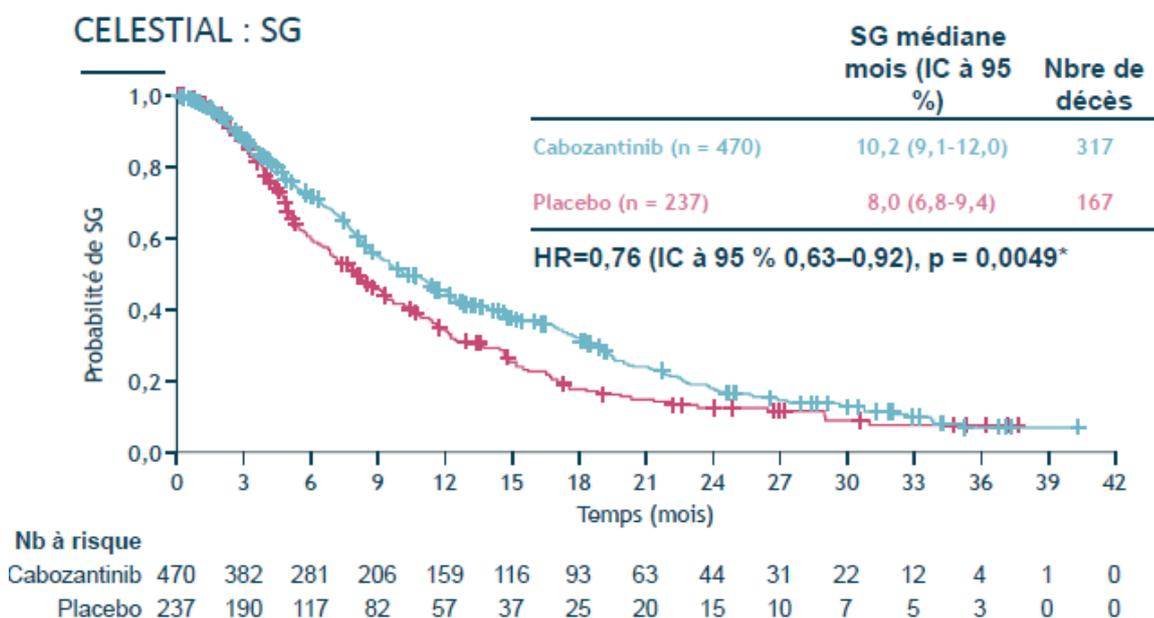
**▮ Critère de jugement principal : survie globale, dans la population ITT**

Conformément au plan d'analyse statistique, une première analyse intermédiaire a été réalisée après la survenue de 321 décès (52% des décès attendus pour l'analyse finale), en date du 15 juin 2016. Aucune différence statistiquement significative sur le critère de jugement principal n'a été rapportée lors de cette analyse intermédiaire et l'étude a été poursuivie conformément aux dispositions du protocole.

La deuxième analyse intermédiaire a été réalisée après la survenue de 484 décès (78% des décès attendus), en date du 1<sup>er</sup> juin 2017. Les résultats décrits ci-après sont ceux de la deuxième analyse intermédiaire, considérée comme l'analyse finale.

Au 1<sup>er</sup> juin 2017, après un suivi médian de 22,9 mois, la médiane de SG a été de 10,2 mois (IC95% [9,1 ; 12,0]) dans le groupe cabozantinib et de 8,0 mois (IC95% [6,8 ; 9,4]) dans le groupe placebo, soit un gain absolu de 2,2 mois en faveur de cabozantinib : HR=0,76 IC95% [0,63 ; 0,92], p=0,0049, inférieur au seuil de significativité de 0,021 recalculé en fonction du nombre exact de décès observé).

**Figure 1 : Survie globale par la méthode de Kaplan Meier (analyse du 1<sup>er</sup> juin 2017)**



Au 1<sup>er</sup> juin 2017, la proportion de patients ayant reçu un autre traitement antitumoral après arrêt du traitement de l'étude a été de 25% dans le groupe cabozantinib (117/470) et 30% dans le groupe placebo (70/237). Le traitement systémique le plus fréquemment reçu a été une chimiothérapie (12% des patients dans le groupe cabozantinib et 17% des patients dans le groupe placebo).

Des résultats cohérents ont été observés pour les analyses (exploratoires) en fonction des sous-groupes planifiés à l'exception de certains sous-groupes notamment (cf. annexe) :

- Patients dont l'étiologie du CHC est l'hépatite C : HR = 1,11 (IC95% 0,72 ; 1,71)
- Patients inclus en Asie : HR = 1,01 (IC95% 0,68 ; 1,48).

Une analyse non prévue au protocole dans le sous-groupe des patients ayant reçu uniquement un traitement de 1<sup>ère</sup> ligne par sorafénib (70% des patients de l'étude) a été fournie par le laboratoire, elle montre des résultats cohérents avec l'analyse principale dans la population ITT.

### ► Critères de jugement secondaires hiérarchisés (évalués par l'investigateur), dans la population ITT

- Survie sans progression (SSP) : au 1<sup>er</sup> juin 2017, la médiane de SSP a été de 5,2 mois (IC95% [4,0 ; 5,5]) dans le groupe cabozantinib et de 1,9 mois (IC95% [1,9 ; 1,9]) dans le groupe placebo, soit un gain absolu de 3,3 mois en faveur de cabozantinib : HR=0,44 IC95% [0,36 ; 0,52], p<0,001, inférieur au seuil de significativité prédéfini de 0,04). Aucune analyse de la SSP par un comité de relecture indépendant n'a été effectuée.
- Taux de réponse objective (TRO): au 1<sup>er</sup> juin 2017, une réponse objective a été rapportée chez 4% des patients (18/470) (IC95% [2,3 ; 6,0]) dans le groupe cabozantinib et chez 0,4% (1/237) dans le groupe placebo (IC95% [0 ; 2,3]) (p = 0,009, inférieur au seuil de significativité prédéfini de 0,01). Il s'agissait de réponses partielles, aucun patient de l'étude n'a eu de réponse complète.

## 08.2 Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été un critère de jugement secondaire exploratoire (non hiérarchisé) dans l'étude CELESTIAL. Elle a été analysée à l'aide du questionnaire EQ-5D-5L. De ce fait, et bien que l'étude ait été réalisée en double-aveugle, aucun résultat ne peut être retenu sur ce critère. Il est à souligner qu'aucun questionnaire spécifique du carcinome hépatocellulaire n'a été utilisé dans l'étude CELESTIAL.

## 08.3 Tolérance/Effets indésirables

### 8.3.1 Données issues de l'étude clinique CELESTIAL

La population d'analyse pour la tolérance est constituée des patients ayant reçu au moins une dose de traitement (467 patients dans le groupe cabozantinib et 237 patients dans le groupe placebo).

La durée médiane d'exposition au traitement a été de 3,8 mois dans le groupe cabozantinib (versus 2,0 mois dans le groupe placebo). Une interruption du traitement a été nécessaire chez 84% des patients du groupe cabozantinib (versus 37% des patients du groupe placebo). La dose quotidienne médiane effectivement administrée a été de 36 mg dans le groupe cabozantinib (pour une dose initiale prévue de 60 mg par jour). Dans le groupe cabozantinib, une diminution de la dose a été nécessaire chez 62% des patients (versus 13% dans le groupe placebo), notamment un passage à la dose de 20 mg a été nécessaire chez 33% des patients (versus 3% dans le groupe placebo).

Les événements indésirables (EI) ont été plus fréquents dans le groupe cabozantinib (99% des patients (460/467) ont eu au moins un EI versus 92% (219/237) dans le groupe placebo). Les EI

de grades 3 ou 4 ont aussi été plus fréquents dans le groupe cabozantinib (68% (316/467) versus 36% (86/237) dans le groupe placebo). Un EI a entraîné l'arrêt du traitement chez 21% (96/467) des patients du groupe cabozantinib versus 4,2% (10/237) des patients du groupe placebo. Un EI a entraîné une réduction de la dose ou une interruption du traitement chez 89% (416/467) des patients du groupe cabozantinib versus 40% (94/237) des patients du groupe placebo.

Les EI les plus fréquemment rapportés ( $\geq 25\%$ ) dans le groupe cabozantinib (versus placebo) ont été la diarrhée (54% versus 19%), la diminution de l'appétit (54% versus 19%), le syndrome mains-pieds (46% versus 5,1%), la fatigue (45% versus 30%), les nausées (31% versus 18%), l'hypertension (29% versus 5,9%) et les vomissements (26% versus 12%).

Les EI de grade 3-4 les plus fréquemment rapportés ( $\geq 5\%$ ) dans le groupe cabozantinib ont été : le syndrome mains-pieds (17% versus 0%), l'hypertension (16% versus 1,7%), l'augmentation des ASAT (12% versus 6,8%), la fatigue (10% versus 4,2%), la diarrhée (9,9% versus 1,7%), l'asthénie (6,9% versus 1,7%) et la diminution de l'appétit (5,8% versus 0,4%).

### 8.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

<b>Risques importants identifiés</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- perforations gastro-intestinales</li> <li>- fistules gastro-intestinales et non gastro-intestinales</li> <li>- événements thrombo-emboliques</li> <li>- hémorragies (grade <math>\geq 3</math>)</li> <li>- complication de la cicatrisation des plaies</li> <li>- syndrome de leucoencéphalopathie postérieure réversible (LEPR)</li> <li>- ostéonécrose</li> </ul>
<b>Risques importants potentiels</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- insuffisance rénale</li> <li>- toxicité hépatique</li> <li>- toxicité embryonnaire</li> <li>- carcinogénicité</li> </ul>
<b>Informations manquantes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- population pédiatrique</li> <li>- femme enceinte ou allaitante</li> <li>- insuffisance cardiaque</li> <li>- insuffisance hépatique sévère</li> <li>- insuffisance rénale sévère</li> </ul>

## 08.4 Résumé & discussion

L'extension d'indication de CABOMETYX (cabozantinib) « **en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome hépatocellulaire (CHC) qui ont été traités antérieurement par sorafénib** » est fondée sur une étude de phase III, en double aveugle, ayant comparé le cabozantinib (+ les soins de support) au placebo (+ les soins de support) chez 707 patients atteints d'un CHC, avec une fonction hépatique non altérée (Child Pugh A) et un état général préservé (ECOG 0-1).

### ► Efficacité (dont qualité de vie)

L'ajout du cabozantinib aux soins de support a permis d'allonger la médiane de survie globale (critère de jugement principal) : 10,2 mois (IC95% [9,1 ; 12,0]) dans le groupe cabozantinib et de 8,0 mois (IC95% [6,8 ; 9,4]) dans le groupe placebo, soit un gain absolu de 2,2 mois en faveur de cabozantinib, après un suivi médian de 22,9 mois ; HR=0,76 IC95% [0,63 ; 0,92], p=0,0049.

Dans le groupe cabozantinib, la médiane de survie sans progression a été de 5,2 mois (IC95% [4,0 ; 5,5]) et dans le groupe placebo de 1,9 mois (IC95% [1,9 ; 1,9]) soit un gain absolu de 3,3 mois ; HR=0,44 IC95% [0,36 ; 0,52], p<0,001.

La qualité de vie des patients a été un critère de jugement secondaire exploratoire (non hiérarchisé) dans l'étude CELESTIAL. Elle a été analysée à l'aide du questionnaire EQ-5D-5L. De ce fait, et bien que l'étude ait été réalisée en double-aveugle, aucun résultat ne peut être retenu

sur ce critère. La Commission regrette qu'aucun questionnaire spécifique du carcinome hépatocellulaire n'ait été utilisé dans l'étude CELESTIAL.

## ► Tolérance

Le profil de tolérance a été plus marqué dans le groupe cabozantinib que dans le groupe placebo notamment en termes d'événements indésirables (EI) de grades 3 ou 4 (68% vs 36%), d'EI ayant entraîné l'arrêt du traitement (21% vs. 4,2%) et d'EI ayant entraîné une réduction de la dose ou une interruption du traitement (89% vs. 40%).

Les risques importants identifiés dans le PGR de CABOMETYX sont : perforations gastro-intestinales, fistules gastro-intestinales et non gastro-intestinales, événements thrombo-emboliques, hémorragies (grade  $\geq$  3), complication de la cicatrisation des plaies, syndrome de leucoencéphalopathie postérieure réversible (LEPR) et ostéonécrose.

## ► Discussion

Au total, l'ajout de cabozantinib aux soins de support s'est traduit par un gain modeste (+2,2 mois) en termes de survie globale au détriment d'un profil de tolérance dégradé notamment en termes d'EI de grades 3 ou 4 (68% vs 36%) ou entraînant l'arrêt définitif du traitement (21% vs. 4,2%).

Ces résultats sont du même ordre que ceux observés avec le régorafénib dans l'étude RESORCE (gain en survie globale de +2,8 mois). Cependant la Commission souligne les différences en termes de critères d'inclusion et de non-inclusion entre l'étude CELESTIAL ayant évalué le cabozantinib et l'étude RESORCE ayant évalué le régorafénib, notamment en ce qui concerne les patients ayant mal toléré le sorafénib (inclus dans l'étude CELESTIAL, ce qui n'était pas le cas dans l'étude RESORCE ayant évalué le régorafénib). Les résultats obtenus dans l'ensemble de population de l'étude s'appliquent à ce sous-groupe de patients, mais aucune donnée spécifique chez ces patients n'est disponible et la proportion de patients concernés dans l'étude n'est pas connue.

Par ailleurs, ce gain d'efficacité a été observé dans une population très sélectionnée avec un bon état général (ECOG 0-1) et une fonction hépatique préservée (Child-Pugh A). Aucune donnée n'est disponible pour documenter l'efficacité et la tolérance de cabozantinib chez les patients ayant un état général détérioré ou une fonction hépatique altérée. La Commission souligne que la population incluse dans cette étude pivot n'est pas représentative de la population traitée en pratique réelle de soins à ce stade de la maladie.

Enfin, aucune donnée de comparaison directe par rapport à régorafénib n'est disponible, en raison d'un développement concomitant. Aucune étude de comparaison indirecte n'a été déposée par le laboratoire.

Compte tenu des données disponibles, il est attendu un impact de cabozantinib sur la morbi-mortalité chez les patients avec un bon état général (ECOG 0-1) et une fonction hépatique préservée (Child-Pugh A). Au vu du profil de tolérance marqué et connu de cabozantinib, ce traitement pourrait avoir un retentissement négatif sur la qualité de vie des patients.

Il n'est pas attendu de cette spécialité un impact sur l'organisation des soins.

En conséquence, CABOMETYX apporte au mieux une réponse partielle dans une population restreinte au besoin médical identifié.

## 08.5 Programme d'études

Aucune étude n'est en cours ou prévue avec CABOMETYX en 2<sup>ème</sup> ligne de traitement ou plus dans le CHC avancé.

Une étude de phase 3 multicentrique, randomisée en ouvert comparant l'association cabozantinib et atezolizumab au sorafénib dans le CHC avancé non traité antérieurement par un traitement

antitumoral systémique est en cours (étude débutée Décembre 2018 – résultats attendus Août 2020).

Deux autres études de phase 3 sont en cours dans d'autres localisations tumorales :

- Étude multicentrique, randomisée en double aveugle comparant le cabozantinib à un placebo chez des patients atteints de tumeur neuroendocrine avancée après progression sous traitement par évérolimus (étude débutée Juillet 2018 – résultats attendus Janvier 2021)
- Étude multicentrique, randomisée en ouvert, comparant l'association nivolumab et cabozantinib au sunitinib chez des participants atteints d'un carcinome rénal avancé ou métastatique précédemment non traité (étude débutée Juillet 2017 – résultats attendus Septembre 2019).

## 09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE<sup>3,4,5,6</sup>

Lorsque les patients ne sont pas éligibles à un traitement curatif (chirurgie, transplantation, ablation par radiofréquence), un traitement systémique peut être proposé avec comme objectif d'augmenter la survie des patients. Ainsi, au stade multinodulaire (stade BCLC B), la chimioembolisation intra-artérielle est généralement recommandée et en cas d'atteinte extra-hépatique (stade BCLC C) chez les patients avec un état général préservé (ECOG 0-1) et une bonne fonction hépatique (Child-Pugh A), un traitement par sorafénib est préconisé.

En deuxième ligne de traitement, chez les patients de stade BCLC B ou C prétraités par sorafénib, le traitement par régorafénib (STIVARGA) a démontré sa supériorité par rapport au placebo en association aux soins de support, en termes de survie globale (+2,8 mois) chez des patients en bon état général (ECOG 0-1), avec une fonction hépatique préservée et ayant bien toléré le traitement antérieur par sorafénib. La commission de la Transparence a considéré que le SMR de STIVARGA était important dans cette population très sélectionnée et non représentative de la population traitée à ce stade de la maladie, et insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations cliniques, en l'absence de donnée clinique (cf. avis de la Commission du 22/11/2017 pour STIVARGA).

Chez les patients prétraités par sorafénib et ne pouvant pas recevoir régorafénib, ainsi que chez les patients avec une maladie très avancée (BCLC D), seuls les soins de supports à visée palliative ou l'inclusion dans un essai clinique sont préconisés.

A noter que la place de la radioembolisation dans la stratégie thérapeutique du CHC n'est pas établie, néanmoins ceux-ci peuvent être proposés dans le traitement palliatif des CHCs, de stade BCLC B/C, avec thrombose portale, chez des patients ayant un état général conservé (score ECOG 0-1), une fonction hépatique préservée (Child-Pugh A ou B) et non éligibles ou en échec au sorafénib (cf. avis de la CNEDIMTS du 20/02/2018 pour THERASPHERE et du 06/11/2018 pour SIR-SPHERES).

### **Place de CABOMETYX (cabozantinib) dans la stratégie thérapeutique :**

**CABOMETYX est un traitement de 2<sup>ème</sup> ligne thérapeutique chez les patients adultes atteints d'un carcinome hépatocellulaire traités antérieurement par sorafénib, en bon état général (ECOG 0-1) et avec une fonction hépatique non altérée (Child-Pugh A). La Commission souligne qu'aucune donnée spécifique n'est disponible avec CABOMETYX chez les patients ayant mal toléré leur traitement antérieur par sorafénib.**

**L'utilisation de CABOMETYX doit se faire en association aux soins de supports. A ce stade de la maladie, la Commission souligne la nécessité d'une validation de la prescription de CABOMETYX lors d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) spécialisée dans le carcinome hépatocellulaire. En raison du profil de tolérance marqué de cette spécialité, une surveillance étroite des patients traités par cabozantinib est également recommandée.**

Faute de données cliniques, la Commission considère que CABOMETYX n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique de prise en charge des patients avec un état général dégradé ou une fonction hépatique altérée.

## 010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

**Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :**

### 010.1 Service Médical Rendu

► Le carcinome hépatocellulaire (CHC) est une maladie grave engageant le pronostic vital à court terme.

► Il s'agit d'un traitement spécifique du cancer à visée curative.

► Le rapport efficacité/effets indésirables est important uniquement dans une population très sélectionnée de patients avec un bon état général (ECOG 0-1) et une fonction hépatique préservée (Child-Pugh A). Dans les autres situations cliniques de l'AMM, faute de donnée, le rapport efficacité/effets indésirables n'est pas établi.

► Il existe une alternative à visée curative chez les patients ayant un CHC prétraités par sorafénib : régorafénib (STIVARGA) en association aux soins de support, uniquement chez les patients en bon état général (ECOG 0-1), ayant une fonction hépatique préservée (Child-Pugh A) et ayant bien toléré leur traitement antérieur par sorafénib.

► Il s'agit d'un traitement de 1<sup>ère</sup> intention chez les patients avec un bon état général (ECOG 0-1) et une fonction hépatique préservée (Child-Pugh A). La Commission considère que CABOMETYX n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique des autres situations cliniques de l'AMM (cf. paragraphe 09).

► Intérêt de santé publique :

Compte tenu de :

- La gravité du carcinome hépatocellulaire,
  - Du nombre restreint de patients concernés par cette indication,
  - Du besoin médical important dans cette maladie,
  - De la réponse très partielle au besoin identifié (impact modéré sur la morbi-mortalité) observé dans une population sélectionnée avec un bon état général (ECOG 0-1) et une fonction hépatique préservée (Child-Pugh A),
  - Du retentissement potentiel de cabozantinib sur la qualité de vie des patients en vie réelle du fait de son profil de tolérance marqué et connu,
  - Des limites de transposabilité des données de l'étude d'efficacité et de tolérance disponibles due aux critères d'inclusion/non inclusion de l'étude CELESTIAL,
  - Et de l'absence d'impact sur l'organisation des soins,
- CABOMETYX n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome hépatocellulaire (CHC) qui ont été traités antérieurement par sorafénib, le service médical rendu par CABOMETYX est :**

- important chez les patients avec un bon état général (ECOG 0-1) et une fonction hépatique préservée (Child-Pugh A),
- insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans toutes autres situations cliniques, en l'absence de données cliniques.

**La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome hépatocellulaire, avec un bon état général (ECOG 0-1) et une fonction hépatique préservée (Child-Pugh A).**

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les autres situations cliniques de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 100 %**

## 010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

### 10.2.1 Chez les patients avec un bon état général (ECOG 0-1) et une fonction hépatique préservée (Child Pugh A)

Prenant en compte :

- la démonstration de la supériorité de cabozantinib en association aux soins de support, par rapport au placebo en association aux soins de support, dans une population très sélectionnée (CHILD A, ECOG 0 ou 1) et non représentative de la population traitée à ce stade de la maladie,
- avec un gain modeste en termes de survie globale (+2,2 mois), sans donnée robuste sur la qualité de vie (critère exploratoire, non évalué à l'aide d'un questionnaire spécifique du carcinome hépatocellulaire),
- au prix d'une tolérance très dégradée, notamment en termes d'événements indésirables de grades 3 ou 4 (68% vs 36%),

la Commission considère que CABOMETYX apporte, au même titre que STIVARGA, une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge des patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire (CHC) traités antérieurement par sorafénib avec un bon état général et une fonction hépatique préservée.

### 10.2.2 Dans les autres situations cliniques de l'AMM

Sans objet.

## 010.3 Population cible

La population cible de CABOMETYX dans cette extension d'indication est celle des patients adultes atteints d'un carcinome hépatocellulaire (CHC), ayant un bon état général (ECOG 0-1) et une fonction hépatique préservée (Child-Pugh A), traités antérieurement par sorafénib.

Cette population peut être estimée à partir des données suivantes :

- En 2018, le nombre de nouveaux cas de cancer du foie a été estimé à 10 600<sup>2</sup>. Les données de prévalence ne sont pas disponibles.
- Les carcinomes hépatocellulaires représentent environ 90% des cancers du foie, soit 9 600 nouveaux cas par an.
- Lors de l'évaluation de NEXAVAR (sorafénib) en 2008 par la commission de la Transparence, il avait été estimé que :
  - 50% des carcinomes hépatocellulaires sont découverts à un stade intermédiaire ou avancé (stade B et C de la classification BCLC) parmi lesquels 50% sont diagnostiqués à un stade Child Pugh A,
  - 80% des patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire intermédiaire ou avancé et en stade Child Pugh A sont en échec à un traitement chirurgical ou loco-régional,
  - Soit environ 2 000 nouveaux patients par an traités par sorafénib,
- Aucune donnée de la littérature n'est disponible pour estimer la proportion de patients conservant un bon état général (ECOG 0-1) et une fonction hépatique non altérée après un traitement par sorafénib. D'après avis d'experts, la moitié des patients (50%) au maximum conservent un bon état général (ECOG 0-1) et une fonction hépatique préservée (Child-Pugh A) à ce stade de la maladie.

Au total, la population cible de CABOMETYX dans cette extension d'indication est au maximum de 1 000 patients par an.

## 011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

---

### ► Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

### ► Recommandations

A ce stade de la maladie, la Commission souligne la nécessité d'une validation de la prescription de CABOMETYX lors d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) spécialisée dans le carcinome hépatocellulaire. En raison du profil de tolérance marqué de cette spécialité, une surveillance étroite des patients traités par cabozantinib est également recommandée.

Tableau 5. Analyses en sous-groupes de la survie globale dans l'étude CELESTIAL

Subgroup Level	OS						
	Cabozantinib (N=470)			Placebo (N=237)			Unstratified HR (95% CI) <sup>a</sup>
	n	Events	Median	n	Events	Median	
Overall	470	317	10.18	237	167	7.98	0.77 (0.64, 0.93)
Age (years)							
< 65	240	159	9.56	124	86	7.69	0.81 (0.62, 1.05)
65 to < 75	158	108	10.87	75	56	7.92	0.70 (0.51, 0.97)
75 to < 85	67	48	11.14	35	22	11.79	0.85 (0.51, 1.43)
≥ 85	5	2	NE	3	3	8.74	1.03 (0.14, 7.42)
Sex							
M	379	254	10.05	202	143	7.92	0.79 (0.64, 0.97)
F	91	63	11.14	35	24	8.90	0.68 (0.42, 1.09)
Race							
Asian	159	112	9.66	82	56	8.48	0.86 (0.63, 1.19)
Black/African American	8	4	20.40	11	9	6.08	0.29 (0.08, 1.11)
White	264	175	11.14	130	91	8.34	0.81 (0.63, 1.04)
Other/not reported	39	26	9.53	14	11	5.29	0.44 (0.21, 0.91)
Geographic Region 1							
Asia	116	79	10.87	59	38	10.18	1.01 (0.68, 1.48)
Europe/Australia/New Zealand	246	157	11.37	119	79	7.92	0.71 (0.54, 0.93)
North America (USA/Canada)	108	81	9.13	59	50	6.80	0.71 (0.50, 1.01)
Geographic Region 2							
Asia	116	79	10.87	59	38	10.18	1.01 (0.68, 1.48)
Other	354	238	10.18	178	129	7.82	0.71 (0.57, 0.88)
ECOG PS <sup>b</sup>							
0	245	154	12.42	131	93	9.30	0.69 (0.53, 0.89)
1	224	162	8.57	106	74	6.41	0.87 (0.66, 1.14)
Etiology of disease per stratification factors per CRF							
HBV (with or without HCV)	178	123	9.66	89	63	6.11	0.69 (0.51, 0.94)
HCV (without HBV)	105	67	11.14	51	30	11.43	1.11 (0.72, 1.71)
Other	187	127	11.14	97	74	8.74	0.72 (0.54, 0.96)
Current etiology of disease per CRF							
HBV (without HCV) (YES)	168	113	9.66	85	60	5.82	0.69 (0.50, 0.94)
HCV (without HBV) (YES)	105	67	11.14	51	30	11.43	1.11 (0.72, 1.71)
HBV and HCV (YES)	8	8	7.38	4	3	8.57	0.76 (0.18, 3.20)
Alcoholism (YES)	112	83	8.97	39	26	7.23	0.83 (0.53, 1.29)
Nonalcoholic steatohepatitis (NASH) (YES)	43	31	8.94	23	18	7.89	0.77 (0.43, 1.39)
Other (YES)	99	61	12.02	63	51	8.34	0.62 (0.43, 0.90)

Presence of extrahepatic spread of disease and/or MVI per stratification factors per CRF							
Yes	398	272	9.53	200	145	7.26	0.73 (0.60, 0.90)
No	72	45	13.96	37	22	14.65	0.99 (0.59, 1.65)
Metastases at baseline							
Visceral (excluding liver) <sup>c</sup>	215	153	8.71	105	79	6.87	0.79 (0.60, 1.04)
Bone	60	45	7.69	34	29	6.57	0.86 (0.54, 1.37)
Bone+visceral (excluding liver) <sup>c</sup>	36	30	7.59	21	19	6.11	0.92 (0.51, 1.64)
Prior systemic nonradiation anticancer regimens for advanced HCC per subject <sup>d</sup>							
1	335	223	11.37	174	121	7.69	0.74 (0.59, 0.92)
2	130	90	8.57	62	45	8.57	0.90 (0.63, 1.29)
Prior PD-1/PD-L1							
Yes	14	5	7.89	3	1	NE	0.39 (0.04, 4.33)
No	456	312	10.61	234	166	7.98	0.77 (0.64, 0.93)
Prior regorafenib							
Yes	6	6	9.97	2	2	7.59	0.45 (0.07, 2.78)
No	464	311	10.61	235	165	7.98	0.77 (0.64, 0.94)
Prior lenvatinib							
Yes	0	0	NE	1	1	2.43	NE
No	470	317	10.18	236	166	7.98	0.78 (0.64, 0.94)
Prior tivantinib							
Yes	1	1	14.55	2	1	NE	0.00 (0.00, NE)
No	469	316	10.18	235	166	7.98	0.77 (0.64, 0.93)
Prior ramucirumab							
Yes	8	3	NE	1	0	NE	NE
No	462	314	10.18	236	167	7.98	0.77 (0.64, 0.94)
AFP							
< 400 ng/mL	278	175	13.86	136	89	10.25	0.81 (0.62, 1.04)
≥ 400 ng/mL	192	142	8.51	101	78	5.19	0.71 (0.54, 0.94)
Tumor MET IHC status <sup>e</sup>							
High	33	26	9.69	15	11	7.92	0.97 (0.47, 1.98)
Low/negative	144	102	13.24	68	57	7.98	0.67 (0.48, 0.92)
Unknown	11	9	8.51	4	2	3.45	1.03 (0.22, 4.90)